

## PROSES METASTASIS PADA KEGANASAN KEPALA DAN LEHER

Puji Kurniawan, Muhtarum Yusuf

Dep/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok

Bedah Kepala dan Leher

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

### PENDAHULUAN

Metastasis adalah pertumbuhan kanker ke dalam kelenjar limfe dan organ yang berjarak, baik melalui jalur limfogen maupun hematogen. Pembentukan metastasis secara klinis merupakan sifat terpenting dari pertumbuhan kanker karena metastasis ini biasanya tidak dapat ditangani dan sangat menentukan prognosis.<sup>1</sup> Kanker kepala dan leher adalah suatu istilah yang digunakan untuk menggambarkan sejumlah kanker yang tumbuh pada jaringan ataupun organ manapun di bagian kepala dan leher, tidak termasuk kanker otak, mata dan tulang belakang. Misalnya kanker pada mulut, tenggorokan, sinus, lubang pernafasan, pangkal tenggorokan dan kelenjar lidah, kanker jenis ini sulit untuk diobati.<sup>2</sup>

Pada penelitian tentang persentase metastasis jauh pada kanker nasofaring (KNF), angka kejadian metastasis pada paru 20%, pada tulang 20%, pada hati 10%, ginjal dan otak masing-masing berkisar 0,4% dan yang terbanyak adalah metastasis ke kelenjar regional leher.<sup>3</sup> Prognosis secara umum KNF memang tidak baik. Untuk stadium I dilaporkan *five years survival rate* adalah 83,7%, stadium II 67,9%, stadium III 40,3%, sedangkan pada kasus yang telah terjadi metastasis hanya berkisar 22,3%.<sup>4</sup> Sekitar 30% dari pasien dengan kanker rongga mulut akan terjadi metastasis servikal.<sup>5</sup> Kanker rongga mulut stadium dini memiliki prognosis yang baik, angka bertahan hidup dalam 3 tahun mencapai 70%-80% untuk pasien stadium I dan II dan 40%-50% untuk pasien yang telah terjadi metastasis.<sup>6</sup>

Metastasis kanker sinonasal ke kelenjar leher kurang dari 5% dan ke organ jauh kurang dari 10%.<sup>1</sup> Prognosis keganasan sinonasal cukup buruk, dengan angka bertahan hidup dalam 5 tahun hanya mencapai 20% hingga 30%. Tingkat bertahan hidup

pasien kanker sinonasal yang memiliki lesi T1 dan T2 adalah sekitar 80%-90%, sedangkan untuk kasus yang telah terjadi metastasis adalah sekitar 50% dan 60%.<sup>6</sup> Pada tinjauan pustaka ini akan dibahas mengenai proses terjadinya metastasis pada kanker kepala dan leher, yaitu meliputi proses metastasis, tahapan-tahapan metastasis dan faktor yang berpengaruh pada metastasis. Pemahaman tentang mekanisme metastasis ini penting mengingat prognosis yang buruk dampak dari metastasis kanker kepala dan leher.

### 1. Aspek klinis metastasis kanker kepala dan leher

#### 1.1 Insiden

Insiden metastasis sangat bervariasi pada kanker kepala dan leher, yaitu: kanker rongga mulut 12,0%, kanker orofaring 11,2%, kanker hipofaring 36,9%, kanker laring 9,6% dan KNF 29,5%. Paru-paru adalah lokasi yang paling sering terjadi metastasis pada pasien dengan kanker rongga mulut 54,3%, kanker orofaring 50,0% dan kanker hipofaring 60,5%. Tempat metastasis yang tersering pada pasien dengan KNF adalah tulang 57,6%, sedangkan kanker laring cenderung metastasis ke hati 80%.<sup>7</sup> Metastasis jauh pada KNF didapatkan angka kejadian metastasis pada paru tercatat 20%, pada tulang 20%, pada hati 10%, ginjal dan otak masing-masing berkisar 0,4%.<sup>3</sup>

Metastasis kanker sinonasal ke kelenjar leher sangat jarang terjadi yaitu kurang dari 5% karena rongga sinus sangat miskin dengan sistem limfatik, kecuali bila tumor sudah menginfiltrasi jaringan lunak hidung dan pipi yang kaya akan sistem limfatik.

Metastasis jauh kanker sinonasal juga jarang ditemukan yaitu berkisar kurang dari 10% dan organ yang sering terkena metastasis jauh

adalah hati dan paru.<sup>1</sup> Leon et al menemukan bahwa beberapa tempat asal kanker dengan risiko terbesar untuk terjadinya metastasis adalah hipofaring 14% dan nasofaring 11%, diikuti oleh supraglottis dan orofaring, tetapi kurang dari 1% untuk rongga glotis dan oral.<sup>7</sup>

## 1.2 Angka kematian karena metastase

Kanker kepala dan leher merupakan kelompok kanker yang relatif tidak terlalu banyak jumlahnya, namun penting untuk diketahui, karena penyebab utama kematian penderita kanker kepala dan leher adalah bukan kanker primer melainkan metastasis.<sup>1</sup> Menurut analisis Kaplan dan Meier tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan dalam 5 tahun untuk pasien tanpa dan dengan metastasis masing-masing adalah 49,2% dan 5,5%. Kelangsungan hidup dalam 5 tahun masing-masing stadium berdasarkan TNM adalah sebagai berikut: Stadium I 77,1%, stadium II 64,4%, stadium III 37,6% dan stadium IV 16,3%, serta kelangsungan hidup untuk pasien dengan metastasis jauh adalah berkisar 14 bulan.<sup>7</sup>

Secara umum dikatakan *five years survival rate* pada kanker laring stadium I 90 – 98%, stadium II 75 – 85%, stadium III 60 – 70% dan stadium IV 40 – 50%. Adanya metastasis kanker laring ke kelenjar limfe regional akan menurunkan *five years survival rate* sebesar 50%.<sup>8</sup> Prognosis KKNF memang tidak baik, untuk stadium I dilaporkan *five years survival rate* adalah 83,7%, stadium II 67,9%, stadium III 40,3%, sedangkan pada kasus yang telah terjadi metastasis hanya berkisar 22,3%.<sup>4</sup>

## 2. Jalur metastasis

### 2. Metastasis

Untuk dapat membentuk kanker sekunder sel harus mampu beradaptasi dengan lingkungan mikro jaringan dalam organ sasaran. Kanker yang bermetastase memerlukan sifat-sifat yang sesuai untuk adaptasi terhadap lingkungan mikro yang asing baginya, dan ada kondisi yang kondusif untuk pertumbuhan dan kehidupan sel kanker selanjutnya. Dalam hal ini, selain sifat sel kanker sendiri yang menunjukkan kemampuan metastasis yang kuat, stroma jaringan pejamu dalam organ baru

merupakan hal penting untuk mempromosikan pertumbuhan sel kanker.<sup>9</sup>

Metastasis terjadi bila sel kanker dengan instabilitas genetik beradaptasi terhadap jaringan lingkungan mikro yang berada jauh dari tumor primer. Proses ini melibatkan seleksi *traits* yang menerima sel metastasis tersebut ke dalam stroma yang mengakomodasi invasi. Peneliti yang sama mengemukakan beberapa persyaratan (*pre-requisite*) untuk terjadi metastasis, yaitu adanya perubahan genetik yang mengaktifkan *self-renewal*, diantaranya ekspresi berlebihan faktor antraskripsi pada jalur *Hedgehog*, jalur *Akt* dan lain-lain, penurunan kemampuan adhesi, peningkatan motilitas, disrupsi membran basal dan matriks ekstraselular.<sup>10</sup>

Harus tersedia *niche* dalam organ sasaran dan kemampuan sel yang menginvasinya untuk membentuk koloni. Perlu diingat juga bahwa pola kolonisasi tidak random tetapi mengikuti hipotesis *soil and seed*. Untuk memenuhi persyaratan ini ada mobilisasi progenitor hemopoetik dari sumsum tulang ke lokasi sasaran sebagai respons terhadap faktor hormonal yang dilepaskan oleh tumor primer, yaitu sel-sel yang mengekspresikan VEGFR-1, CD133, CD34 dan c-kit. Sel-sel ini memberikan prekondisi untuk lokasi metastasis.<sup>9,10,11</sup>

Sel kanker dalam perkembangannya terus menerus mengakumulasi kelainan genetik, beberapa diantaranya *tetrasilent*, tetapi beberapa yang lain dapat mengakibatkan perubahan fenotip menjadi lebih ganas dan memiliki potensi untuk bermetastasis atas pengaruh elemen yang dikenal sebagai *enhancer element*. Mutasi gen yang mengendalikan metastasis dan menyebabkan sel tumor dapat bermigrasi ke tempat jauh dari induknya, terjadi bersamaan dengan mutasi gen yang menyebabkan proliferasi tak terkendali, tetapi di lain pihak keberadaan sel tumor dalam sirkulasi juga dapat disebabkan tindakan medis, misalnya pembedahan. Kanker yang belum memiliki sifat fenotip invasif sering disebut sebagai *carcinoma in situ*. Sifat invasif tidak hanya berarti kemampuan untuk mendesak jaringan sekitarnya tetapi kemampuan untuk secara aktif menembus dan dengan demikian merusak jaringan sekitarnya.<sup>1,9</sup>

## 2.1 Limfogen

Dari saluran limfe sel kanker dibawa ke stasiun kelenjar limfe regional yang pertama, yaitu melalui saluran aferen sampai di tempat tertentu dimana sel kanker dapat tumbuh menjadi kanker metastasis. Kemudian sel kanker dapat mencapai stasiun kelenjar limfe berikutnya atau pembuluh darah.<sup>1</sup> Suatu keadaan baru dapat disebut metastasis jika sel tumor di dalam organ tujuan atau organ tempat menyangkut dapat membentuk kanker baru. Sel kanker yang lepas di dalam bagian sinus dari kelenjar limfe atau di sinus hepar tidak disebut metastasis. Terjadi metastasis jika sel kanker menembus dinding pembuluh darah dan terbentuk stroma fibrovaskular. Dapat terjadi jalur hematogen atau limfogen dahulu, tergantung jenis kankernya dan dua jalan pembentukan metastasis ini mempunyai hubungan yang jelas melalui duktus thorasikus dan hubungan limfatikovenosa.<sup>1</sup>

Dalam percobaan sel kanker yang dimasukkan ke dalam pembuluh darah dapat ditemui kembali di dalam jaringan limfe dari kanker primer dari duktus torasikus. Pada umumnya sel kanker melalui saluran limfe dari kanker primer dibawa ke stasiun kelenjar limfe yang pertama, yang seringkali kelenjar limfe ini berfungsi sebagai filter. Fungsi filter terkadang tidak seefektif seperti yang kita harapkan, sebab sel kanker dapat melampaui kelenjar limfe yang pertama tersebut. Fungsi filter akan menurun sesudah penyinaran lokal maupun setelah dilakukan limfangiografi. Tidak semua sel kanker yang ditangkap di kelenjar limfe seluruhnya terganti oleh jaringan tumor dengan kadang-kadang aliran limfe retrograd sebagai akibatnya. Dari kelenjar ini bukan hanya dapat terjadi penyebaran limfogen melainkan juga terjadi penyebaran secara hematogen.<sup>1</sup>

## 2.2 Hematogen

Metastasis hematogen terjadi kalau sel kanker sampai di dalam pembuluh darah. Pembuluh darah yang terpenetrasi menentukan di mana akan terjadi metastasis, di dalam daerah kapiler sel kanker yang bersirkulasi berhenti sebagai emboli kanker. Prinsip ini menerangkan juga adanya pola cara metastasis yang spesifik atau tempat metastasis yang spesifik.<sup>1</sup> Manipulasi daerah kanker, seperti

palpasi, masase dan kuretase meningkatkan kemungkinan terdapatnya sel semacam ini di dalam darah.<sup>1</sup>

Sel kanker dalam sirkulasi tidak selalu memberikan tanda untuk terjadinya metastasis. Berdasarkan pengamatan eksperimental bahwa sebagian besar dari sel kanker yang berada dalam darah ini dimusnahkan, tetapi hal ini tak berarti dalam tindakan diagnostik dan terapeutik tidak harus berusaha mencegah penyebaran ini. Individu mempunyai kemampuan untuk memusnahkan sel kanker dalam sirkulasi, tetapi beberapa sel kanker yang masih potensikan mencapai jaringan kapiler dan prekapiler.<sup>1</sup>

Sel kanker yang melekat pada endotel dan dikelilingi oleh suatu jaringan fibrin, trombosit dan leukosit sebelum menembus saluran darah. Dalam lingkungannya yang baru agar tetap hidup dan dapat berkembang, sangat bergantung kepada vaskularisasi daerah yang didatangi dan kemampuannya untuk memproduksi faktor angiogenesis. Metastasis terkadang dapat menampakkan diri beberapa tahun sesudah kanker primernya telah diambil sempurna. Lokalisasi metastasis hematogen yang pertama kerap kali ditentukan oleh lokalisasi jaringan kapiler yang pertama yang dicapai oleh sel kanker melalui pembuluh darah.<sup>1</sup>

## 2.3 Tahapan metastasis

Metastasis berlangsung melalui 5 tahap berurutan sebagai berikut. Invasi dan migrasi sel kanker yang melepaskan diri dari kanker primer dan menginvasi jaringan sehat yang ada disekitarnya, pada proses ini terjadi sekresi berbagai enzim litik yang menghancurkan matriks ekstraseluler, dengan demikian memfasilitasi migrasi. Intravasasi adalah masuknya sel kanker ke dalam sirkulasi darah dan limfe. Sel kanker melekat pada sel endotel melalui molekul adhesi, dengan mensekresikan enzim proteolitik yang menyebabkan sel kanker dapat menginfiltrasi pembuluh darah. Sel kanker beredar dalam sirkulasi dan harus menghadapi berbagai kondisi yang ada dalam darah. Konsentrasi oksigen yang tinggi dan limfosit sitotoksik *immune surveillance*, pada kondisi ini terjadi seleksi sel kanker yang resisten dan agresif.<sup>9</sup>

Sel kanker terperangkap di kapiler organ tertentu, ekstrasvasi meninggalkan pembuluh darah dengan cara penetrasi endotel setelah mengeluarkan enzim proteolitik. Sel kanker membentuk kanker sekunder di tempat baru dengan berproliferasi dan menginduksi neoangiogenesis untuk memastikan vaskularisasi yang cukup. Untuk dapat mengembangkan anak sebar di berbagai organ, sel kanker harus memiliki atau mampu mengembangkan sifat fenotip metastasis. Kanker diketahui menunjukkan tingkat mutasi dan instabilitas genetik yang tinggi, sehingga meningkatkan kemungkinan untuk membentuk sel dengan fenotip metastasis. Sebagian besar tumor yang mengalami ekstrasvasi tetap tidak dapat membentuk kolonisasi secara efektif sehingga tetap dorman, salah satu sebabnya adalah ketidakmampuan untuk menginduksi angiogenesis di tempat baru.<sup>9</sup>

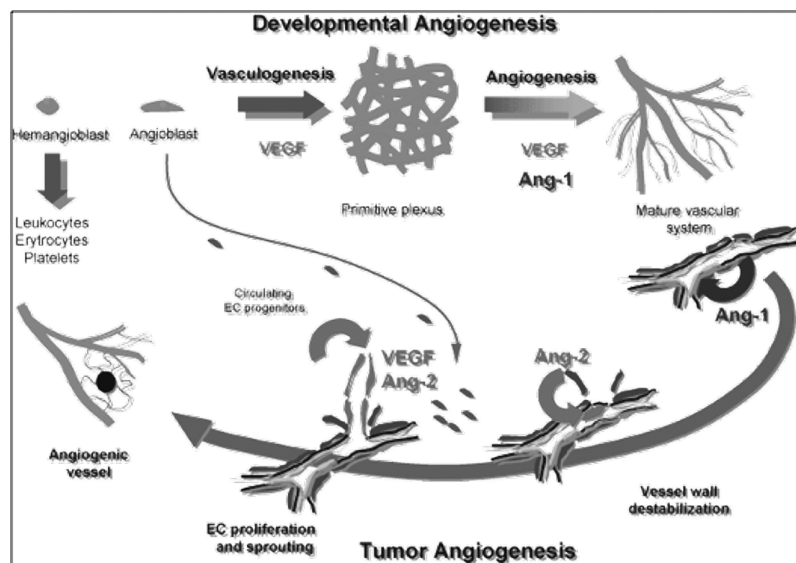
## 2.4 Faktor yang berpengaruh pada metastasis

### 2.4.1 Angiogenesis

Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru dari sel endotel yang dilepaskan dari pembuluh darah yang telah ada sebelumnya. Pada proses ini sel endotel bermigrasi dan berproliferasi untuk membentuk struktur yang menyerupai tali (*cor like structure*) yang akan menjadi pembuluh darah baru. Berbeda dengan vaskulogenesis, angiogenesis merupakan ekspansi dari pembuluh darah yang ada sebelumnya dengan cara membentuk tunas dan pencabangan pohon vaskuler primer. Proses angiogenesis diatur secara sangat ketat. Stimulasi angiogenesis terjadi bila faktor pertumbuhan misalnya *vascular endothelial growth factors* (VEGF) dan *fibroblast growth factors* (FGF) berkaitan dengan reseptornya (gambar 1).<sup>11,12,13</sup>

Banyak faktor yang berpengaruh pada mekanisme angiogenesis, salah satu diantaranya adalah faktor yang diinduksi oleh hipoksia (*hypoxia*

*inducible factor*, *HIF-1*) yang merupakan activator angiogenik yang merangsang ekspresi gen yang member respons terhadap hipoksia (*hypoxia responsive genes*), misalnya gen yang menyandi enzim glikolitik seperti aldolase-A, enolase, dan LDH-A. Ke dalam kelompok ini juga termasuk VEGF yang merupakan faktor pertumbuhan endotel yang mendukung pembentukan pembuluh.<sup>9,11,14,15</sup>



Gambar 1. Angiogenesis pada kanker.<sup>12</sup>

#### a. Vascular endothelial growth factor (VEGF)

VEGF merupakan regulator vaskulogenesis maupun angiogenesis yang penting. Beberapa jenis sel, diantaranya fibroblast, endotel dan keratinosit memproduksi VEGF dalam jumlah kecil selama ia hidup. Peningkatan kadar VEGF terjadi bila diperlukan angiogenesis seperti pada penyembuhan luka.<sup>1</sup> Berbagai macam jenis molekul VEGF yaitu VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, dan *placental growth factor* (PlGF). Mediator utama untuk angiogenesis tumor adalah VEGF-A, dan biasanya molekul ini disebut VEGF saja. Peneliti lain menyatakan bahwa ada 6 jenis monomer VEGF yang terjadi akibat *alternative splicing* dari gen tunggal dengan 8 ekson. Isoform yang terjadi mengandung 121, 145, 165, 183, 189, atau 206 asam amino. Beberapa diantara isoform ini tetap berada pada membran sel dan beberapa yang lain

dilepaskan ke ekstraseluler, semuanya mempunyai aktivitas biologik yang identik.<sup>1</sup>

Sebagian besar jenis sel kanker pada manusia mengekspresikan VEGF, seringkali kadar tinggi, dan hal ini sejalan dengan bukti-bukti yang menyatakan bahwa VEGF mudah mengalami berbagai perubahan genetik maupun epigenetik. Salah satu penginduksi VEGF yang penting adalah hipoksia, yang efeknya dimediasi oleh *hypoxia inducible transcription factor*; (HIF) 1 $\alpha$  dan 2 $\alpha$ , pH rendah, sitokin proinflamasi (a.l IL-6), FGF, hormon seks (androgen dan estrogen) dan chemokin (stromal-cell derived factor-1, SDF-1). VEGF, khususnya isoform VEGF<sub>121</sub> dan isoform VEGF<sub>165</sub> yang bersirkulasi, memberikan sinyal melalui VEGFR-2, reseptor VEGF utama yang memediasi penyebaran angiogenesis.<sup>1</sup>

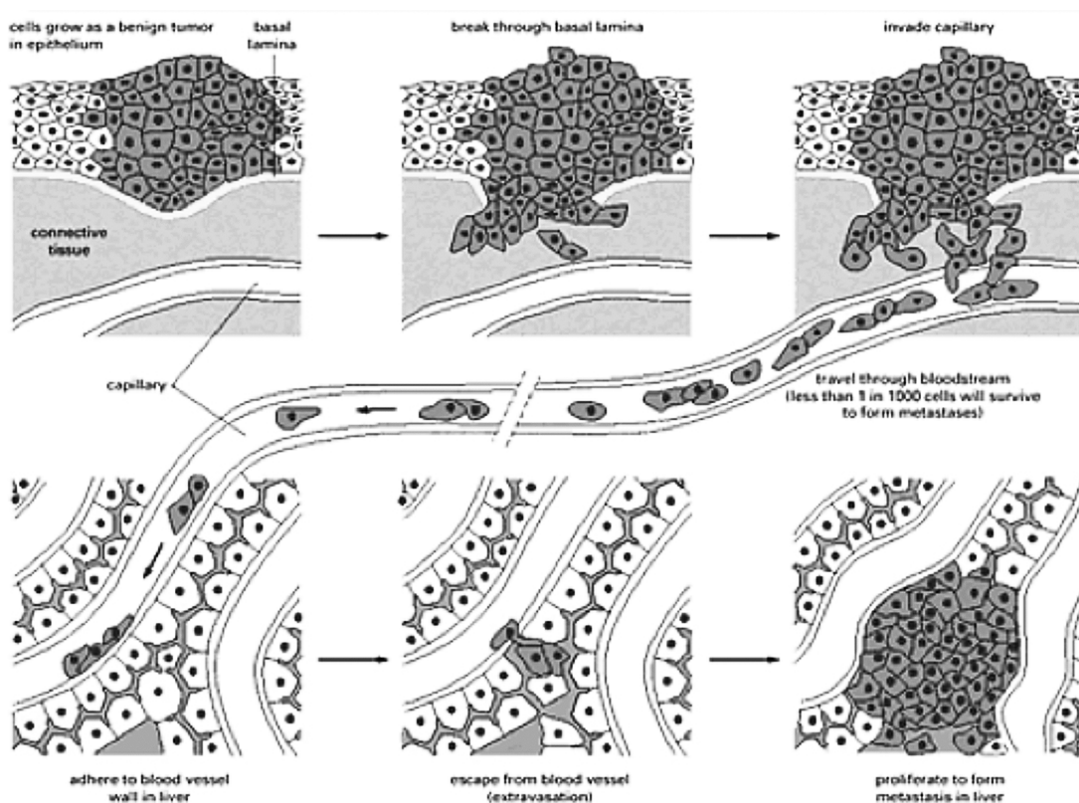
#### b. Fibroblast growth factor (FGF)

Kelompok protein lain yang memediasi angiogenesis adalah keluarga *fibroblast growth factor* (FGF). FGF adalah faktor pertumbuhan terlarut yang terdapat dalam 2 varian yaitu varian asam (aFGF) dan basa (bFGF). Kedua jenis terdiri

atas sejumlah polipeptida yang merupakan faktor yang kuat timbulnya migrasi, proliferasi sel endotel dan pembentukan tabung pembuluh darah mikro. Tidak seperti halnya VEGF yang spesifik mitogen, FGF bersifat pleiotropik, yaitu menstimulasi hampir semua sel yang berasal dari mesoderm atau neuroektoderm embrional. Bukti terakhir menunjukkan bahwa FGF memegang peranan penting pada angiogenesis in vivo. FGF pada umumnya terdapat dalam sitoplasma atau pada membran sel dalam matrik ekstra seluler. Pada kerusakan jaringan, FGF dilepaskan dari sel yang rusak dan pelepasan FGF diduga meningkatkan angiogenesis di daerah pembuluh darah yang rusak.<sup>1</sup>

#### 2.4.2 Pertumbuhan infiltratif

Sel kanker yang tumbuh infiltratif mempunyai kemampuan menembus batas kompartemen jaringan tempat asal tumbuhnya (gambar 2).<sup>16</sup> Pada kanker epitelial (karsinoma), kanker dapat menembus membran basalis epitel. Untuk beberapa sel normal kemampuan infiltrasi adalah fisiologik, tanpa kemampuan ini limfosit,



Gambar 2. Sel kanker menembus membran basalis epitel.<sup>16</sup>



## b. Plasminogen (PA)

Peran PA terutama urokinase (UPA) pada pertumbuhan infiltratif sangat penting. Sel kanker mempunyai reseptor-reseptor untuk UPA (UPAR) pada permukaan selnya, sehingga UPA dikonsentrasikan dan diaktifkan. Fungsi PA mengubah plasminogen menjadi plasmin, yang berperan pada penjendalan darah dan juga pada aktivasi proenzim dengan melepaskan suatu peptida.<sup>1</sup>

### 2.4.5 Migrasi

Sel tumor yang tumbuh invasif pada model *in vitro* sifatnya lebih aktif daripada sel kanker non-invasif. Pada kenaikan motilitas ini ikut berperan pula aktivasi kerangka sel. Pada migrasi melalui ECM sel kanker menggunakan integrin pada permukaan selnya untuk sementara melekat pada komponen-komponen ECM, misalnya kolagen interstisial. Didapatkan berbagai faktor di dalam sel kanker yang meningkatkan migrasi, diantaranya yang disebut *autocrine motility factor*. Sel kanker menjadi infiltratif apabila mempunyai kemampuan untuk menembus ke dalam saluran limfe dan saluran darah. Ini merupakan permulaan dari pembentukan metastasis.<sup>1</sup>

### 2.4.6 Teori *microenvironment* (*niche*)

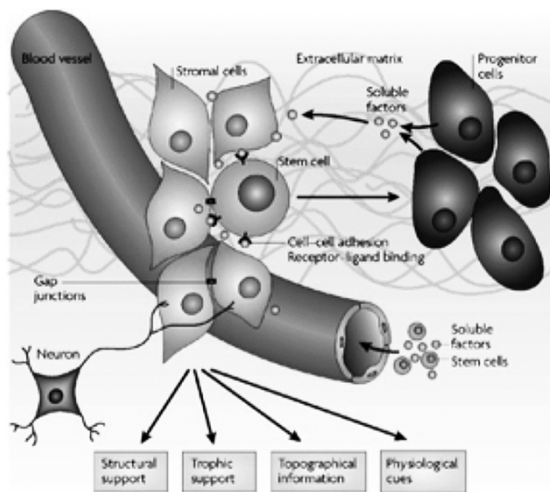
Ada pengaruh selektif dari lingkungan mikro untuk berhasilnya suatu proses metastasis. Setiap jaringan mempunyai struktur fisik dan anatomifungsional yang tetap, lengkap dengan kompartemen, suplai vaskular dan lingkungan ekstraseluler. Sel punca yang berada di dalam tubuh manusia hampir seluruhnya berada pada status dorman. Sel tersebut berada di dalam lingkungan mikro yang disebut *niche*. *Niche* mengandung kapiler, sel endotel vaskuler, perisit, protein fibrous dari matriks ekstraseluler, sel stroma, sel imun dan sel saraf (gambar 2).<sup>17</sup> Stimulus yang berasal dari sel punca, dari dalam dan luar *niche* secara bersama-sama mengatur keseimbangan regulasi proses *self renewal* dan *differentiation*.<sup>11,13,18</sup>

Sel kanker yang masuk dalam lingkungan itu terpapar pada stress lingkungan termasuk pH rendah, *reactive oxygen species* (ROS) dan mediator inflamasi. Stres tersebut dapat menyebabkan

terjadinya seleksi sel-sel kanker yang memiliki kemampuan tetap tumbuh menghadapi tantangan tersebut dan mengalami proses perubahan menjadi fenotip agresif. Misalnya hipoksia menstabilkan HIF yang memprogramkan ekspresi gen-gen yang berakibat perubahan metabolisme anaerobik, angiogenesis, invasi dan survival.<sup>9,11,14,15</sup>

Hipoksia merupakan lingkungan mikro yang merangsang sel kanker mensekresi berbagai substansi ke dalam lingkungan mikro di sekitarnya yang memfasilitasi angiogenesis dan metastasis. Tumor padat tidak hanya terdiri atas sel kanker tetapi mengandung sel-sel stroma yang merupakan lingkungan mikro tumor. Lingkungan mikro ini terdiri atas campuran molekul-molekul matriks ekstraseluler (ECM), sel endotel, fibroblast, sel-sel hemopoetik maupun sel-sel imun, masing-masing memegang peranan dalam angiogenesis. Matriks ekstraseluler memiliki struktur yang menunjang penancapan sel kanker ke jaringan sekitar dan secara homeostatis memediasi komunikasi antar sel. ECM dan membran basal merupakan sumber inhibitor angiogenesis endogen, misalnya endostatin.<sup>1</sup>

Molekul ECM mempromosikan angiogenesis melalui faktor pertumbuhan proangiogenik yang dihasilkan oleh fibroblast dan merekrut sel-sel yang memproduksi sitokin. Sel kanker juga memproduksi kemoatraktan yang menarik berbagai sel progenitor dari sumsum tulang maupun dari jaringan sekitar, diantaranya sel-sel progenitor endotel (EPC), tumor associated makrofag, PMN dan sel-sel imun salah satu diantaranya adalah sel  $T\gamma\delta$  yang memproduksi IL-17 yang ternyata memiliki kemampuan untuk mempromosikan pertumbuhan tumor. Makrofag dan PMN menghasilkan kemokin yang mengatur angiogenesis, faktor pertumbuhan dan protease, jadi dengan demikian secara umum mengatur *pathological angiogenic switch*.<sup>9</sup>

Gambar 4. *Stem cell niche*.<sup>17</sup>

#### 2.4.7 Teori *soil and seed*.

Metastasis jenis kanker tertentu cenderung terjadi di organ spesifik sehingga muncul hipotesis yang dikenal sebagai hipotesis *soil and seed*. Hipotesis ini menyatakan bahwa dalam organ tertentu terjadi interaksi diferensial sel kanker dan organ target yang mengakibatkan tempat

bersangkutan lebih menguntungkan untuk metastasis. Metastasis yang berkembang dalam organ berkaitan dengan jumlah sel tumor yang dilepaskan ke dalam pembuluh darah, kemudian berhenti di organ tertentu yang memberikan lingkungan pertumbuhan yang cocok untuk sel tersebut.<sup>9,11,13</sup>

#### RINGKASAN

Metastasis adalah pertumbuhan sel kanker ke dalam kelenjar limfe dan organ yang berjarak, baik melalui jalur limfogen maupun hematogen. Tahapan metastasis yaitu adanya invasi dan migrasi, intravasasi, sirkulasi, ekstrasvasi dan kolonisasi. Faktor yang berpengaruh pada metastasis adalah angiogenesis, sifat pertumbuhan infiltratif, hilangnya adhesi antar sel, proteolisis komponen matriks ekstraselular dan migrasi sel kanker serta adanya teori *niche* dan *soil and seed*.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Bosman FT. Aspek-aspek fundamental kanker. Dalam : van de Velde CJH, Bosman FT, Wagener DJTh. Onkologi. Edisi 5. Alih bahasa : Yogyakarta :Gajah Mada University Press;1999.hal.10-14
2. Anonim. Mengenal kanker leher dan kepala 2009. Available from:<http://katobengke.blogspot.com/2009/03/mengenal-kanker-leher-dan-kepala.html>. Accessed July 1,2012
3. Anonim. Karsinoma Nasofaring2010. Available from :<http://www.scribd.com/doc/52863228/KNF-2-Mantap>. Accessed July 15,2012
4. Skinner DW, Van Haselt CA, Tsao SY. Nasopharyngeal carcinoma: Mode of presentation. Ann Otol Rhinol Laryngol 1991;100:544-51
5. Anonim. Kanker squamous rongga mulut 2009. Available from: <http://iqbalsandira.blogspot.com/2009/10/pengaturan-dari-nodes-limfatik-servikal.html>. Accessed Juni 2,2012
6. Anonim. Kanker kepala dan leher 2012. Available from <http://skydrugz.blogspot.com/2012/02/refarat-kanker-kepala-dan-leher.html>. Accessed July 15,2012
7. Hsu LP, Chen PR. Distant metastase of head and neck squamous cell carcinomas : Experience from eastern Taiwan. Tzu Chi Med J 2005;17:99-104
8. Anonim.Ca Laring 2012. Available from: <http://www.scribd.com/doc/102348327/TINJA-UAN-PUSTAKA-LARING>. Accessed September 19, 2012
9. Kresno SB. Angiogenesis dan metastase. Edisi 2. Jakarta:Badan Penerbit FKUI:2011.hal.221-37
10. Seve PS. Clinical presentations of metastatic carcinomas of unknown origin. In : Wick MR. Metastaticcarcinomasofunknownorigin. New York : Demos medical publishing; 2008.p.1-26
11. Piris A, Martin C. Mechanisms of metastasis : seed and soil. In : Stenley PL, ed. Cancer metastasis and lymphovascular system: basic for rational therapy. New York : Springer;2007.p.119-28
12. Anonim. Karsinoma nasofaring 2011. Available from: <http://kankernasofaring.blogspot.com/2011/04/karsinoma-nasofaring.html>. Accessed September 19,2012
13. Eccles SA. Growth regulatory pathway contributing. In : Lyden D, Welch DR, Psaila B, eds. Cancer metastasis biologic and therapeutics. New York: Cambridge University Press;2011.p.55-85
14. Diaz A, Leon K. Therapeutic approach to target cancer stem cell. Cancers 2011 : 3 : 3331-52. Update August 15, 2011. Available from : [www.mdpi.com/journal/cancers](http://www.mdpi.com/journal/cancers). Accessed April 2, 2012

15. Wouters A, Pauwels B, Lardon F, Vermorken JB. Review : implications of In vitro research on the effect of radiotherapy and chemotherapy under hypoxic conditions. *The Oncologist* 2007 : 12 (6) : 690-712. Available from :<http://www.theoncologist.alphamedpress.org>. Accessed June 3, 2012.
  
16. Anonim. Karsinomacystadenoid 2009. Available from: <http://satriaperwira.wordpress.com/2009/04/14/karsinoma-cyst-adenoid-from-various-source-d/>. Accessed July 1, 2012
  
17. Morrison R, Schleicher SM, Sun Y, Niermann KJ, Kim S, Spratt DE, et al. Targeting the mechanisms of resistance to chemotherapy and radiotherapy with the cancer stem cell hypothesis. *Journal of Oncology* 2011 : 1-14. Available from : <http://www.hindawi.com/journals/jo/2011/941876/fig2/> Accessed May 5, 2012.
  
18. Li L, Neaves WB. Normal stem cells and cancer stem cells : the *niche* matter. *American Association for Cancer Research* 2006 : 66 (9) : 4553-8. Available from: <http://www.cancerous.aacrjournal>. Accessed March 2, 2012.